

odontogenic infection of maxillo-facial part. Stomatologiya. 1996; The extra issue: 49-50.

17. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.

18. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. i dr. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skринinga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 23.

19. Truhacheva N. V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.

Робота надійшла в редакцію 18.04.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК.616-092:616-036.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267436>

*С. В. Циповяз, І. В. Савицький, Р. Г. Ленік, Р. Г. Защук, О. В. Білаш, І. В. М'ястківська*

## **ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНИТІ**

Одеський національний медичний університет, Україна

**Summary.** Tsypoviaz S. V., Savytskyi I. V., Lenik R. G., Zashchuk R. H., Bilash O. V., Miastkivska I. V. **PROGNOSTIC MODEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN EXPERIMENTAL PERITONITIS.** We used logistic regression method to predict occurrence on endothelial dysfunction (ED). The following factors were used as predictors: leukocyte index on intoxication (LII), erythrocyte index on intoxication (EII) and von Willebrand Factor (VWF). It was found that the prognostic model developed by us in 91.30% on cases correctly suggests the emergence on ED. In 92.59% on cases the model correctly assumes the absence on ED, the proportion on false predictions is 7.41%. This prognosis quality allows us use this model in practice.

**Key word:** peritonitis, experiment, prognostic model, endogenous intoxication, endothelial dysfunction

**Реферат.** Циповяз С. В., Савицький І. В., Ленік Р. Г., Защук Р. Г., Білаш А. В., М'ястківська І. В. **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ.** Для прогнозирования возникновения эндотелиальной дисфункции использовался метод логистической регрессии. В качестве факторов-предикторов были использованы лейкоцитарный и эритроцитарный индексы интоксикации и фактор Виллебранда. В результате исследования было установлено, что разработанная модель в 91,30% случаев верно предполагает возникновение эндотелиальной дисфункции. Процент ложных предсказаний составляет 8,70%. При этом в 92,59% случаев модель верно предполагает отсутствие возникновения ЭД, доля ошибочных предсказаний составляет соответственно 7,41%. Можем утверждать, что такое качество прогноза позволяет использование данной модели на практике.

**Ключевые слова:** перитонит, эксперимент, прогностическая модель, эндогенная интоксикация, эндотелиальная дисфункция.

**Реферат.** Циповяз С. В., Савицький І. В., Ленік Р. Г., Защук Р. Г., Білаш О. В., М'ястківська І. В. **ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ.** Для прогнозування виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕД) використовувався метод логістичної регресії. У якості факторів-предикторів були використані лейкоцитарний та еритроцитарний індекси інтоксикації і фактор Віллебранда. В результаті дослідження було встановлено, що розроблена модель в 91,30% випадків вірно передбачає виникнення ЕД. Відсоток хибних передбачень складає 8,70%. При цьому в 92,59% випадків модель вірно передбачає відсутність виникнення ЕД, частка хибних передбачень складає відповідно 7,41%. Можемо стверджувати, що така якість прогнозу дозволяє використання даної моделі у практиці.

**Ключові слова:** перитоніт, експеримент, прогностична модель, ендогенна інтоксикація, ендотеліальна дисфункція.

**Актуальність.** Перитоніт на сьогоднішній день є одним з найбільш важких ускладнень гострих запальних захворювань органів черевної порожнини із високим відсотком летальності [1, 2]. За даними різних авторів, вона складає від 18,3 до 62,8 % [3]. Найвища летальність спостерігається при післяопераційному перитоніті – від 45 до 92,3 % [4]. Серед усіх інтраабдомінальних ускладнень після операцій поширений перитоніт займає перше місце, складаючи 23,2 % випадків [5].

Зарубіжні автори наводять цифри летальності при розлитих формах перитоніту в тих же межах – 20 – 25 % [6, 7].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є дисбалансом між системами регуляції гомеостазу і судинного тону, медіаторами анти- і прокоагуляції [7]. Головною умовою її розвитку є зменшення секреції ендотеліоцитами оксиду азоту, що перш за все може бути зумовлено пригніченням синтезу NO [8].

Основним етіопатогенетичним фактором ЕД є розвиток ендотоксинової агресії [8]. Ендогенна інтоксикація, у свою чергу, розвивається через кишкову недостатність, зміни кількості і якості внутрішньої просвітної мікрофлори, концентрації токсинів і мікроорганізмів в судинному руслі і в просвіті черевної порожнини [9].

Причиною розвитку ЕД є хронічна ендотоксикова агресія. ЕД при перитоніті не обмежується судинними реакціями окремого органу, і призводить, в результаті, до поліорганної недостатності. Тому саме підвищення концентрації ендотоксину в плазмі крові необхідно вважати основним тригером ЕД та пов'язаних з нею захворювань у віддаленому післяопераційному періоді.

Після перенесеної інтраабдомінальної інфекції у хворого зберігається системна ендотоксинемія, що порушує функції печінки і викликає важкі метаболічні розлади та ЕД [10]. Вивчення дисметаболических наслідків перитоніту показало, що при хірургічному інтраабдомінальному сепсисі, що супроводжує практично усі абдомінальні катастрофи, як і при атеросклерозі, ініціююча роль належить ендотоксину грамнегативної мікрофлори, який реалізує свій патофізіологічний потенціал через дисфункцію ендотелію. ЕД була визначена В. С. Савельєвим (2009) головною причиною серцево-судинних захворювань і летальних випадків у пацієнтів після перенесеного перитоніту [10].

**Мета:** розробити прогностичну модель розвитку ЕД, спричиненої ендогенною інтоксикацією на тлі експериментального перитоніту.

#### **Матеріали та методи.**

Дослідження проведене на 50 щурах лінії Вістар масою 180 - 220 г. У 27 тварин не виникало ЕД, 23 тварини мали ЕД. У всіх тварин був змодельований каловий перитоніт із подальшою стандартною його корекцією.

Для прогнозування виникнення ЕД використовували метод логістичної регресії [11], суть якого полягає в отриманні рівняння, яке дозволить визначати прогнозу вірогідність досліджуваного патологічного процесу. Дане рівняння вираховується, виходячи з емпіричних даних дослідження. У нашому випадку важливим є прогнозування ЕД, виходячи із зміни значень індексів ендогенної інтоксикації при моделюванні перитоніту у лабораторних тварин. Обрана нами експериментальна модель є відповідною до тих патологічних змін, які відбуваються у людському організмі при перитоніті, тому створення прогностичної математичної моделі допоможе у подальшому обрати правильну тактику

ведення конкретного пацієнта і, найголовніше, спрогнозувати виникнення у нього такого загрозливого ускладнення, як ЕД.

З математичної точки зору логістична регресія використовується для передбачення вірогідності виникнення певної події по значеннях багатьох ознак.

Для цього вводиться так звана залежна перемінна, яка приймає лише одне із двох значень – як правило, це числа 0 (подія не відбулася) та 1 (подія відбулася), та деяка кількість незалежних перемінних (їх також називають ознаками, предикторами чи регресорами).

Отже, за подію приймаємо «виникнення ЕД», а не - подія – «відсутність ЕД». Після отримання кількісної оцінки вірогідності (від 0% до 100%) виникнення ЕД маємо змогу варіювати фактори, у тому числі і покращувати показники стану пацієнта перед операцією та у післяопераційному періоді, для того, щоб знизити ризик виникнення ЕД у віддаленому періоді.

У якості факторів-предикторів були використані наступні:

- 1. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ).
- 2. Фактор Віллебранда (ФВ).
- 3. Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ).

Розрахунки проводили, використовуючи процедури пакету для математично-статистичного аналізу та програмування Matlab (серійний номер 1293-0415-9995-9609-9701).

Модель представляє собою суму константи, яку розраховували і добуток коефіцієнтів при кожному факторі-предикторі. Після цього за допомогою перетворення типу

$$\frac{\exp(y)}{\exp(y) + 1}$$

розраховували підсумкову вірогідність настання події. У нашому випадку – це розвиток ЕД.

У якості методу оцінки використовували метод «Rosen brock and quasi-Newton», який поєднує в собі робустність по відношенню до початкових даних і чутливість. У якості функції втрат використовували метод максимальної правдоподібності (likelihood), статистична значущість моделі оцінювалась за допомогою методу Хі-квадрат (Chi-square).

Виходячи з точності моделі розраховувалось відношення шансів (ВШ) (OddsRatio), яке показує адекватність моделі; модель вважається адекватною при перевищенні параметра ВШ одиниці. В цілому, чим величина ВШ більше одиниці, тим більш оптимальною вважається модель.

**Результати дослідження:**

Первинні розрахункові параметри для моделі склали:

Максимум функції втрат по найбільшій правдоподібності = 8,79, а значення критерія хі-квадрат склало 51,41 при кількості ступенів свободи df = 3 на рівні статистичної значущості  $p < 10^{-7}$ , відповідно, модель має дуже високу статистичну значущість. Відношення шансів для цієї моделі склало 131,25; відсоток вірних передбачень склав у середньому 92,00% (див. Табл. 1, де наведена класифікація випадків відповідні відсотки вірних передбачень наявності чи відсутності ЕД).

Таблиця 1.

**Класифікація випадків вірних та помилкових передбачень моделі**

	Абсолютні числа передбачень – тварини без ЕД	Абсолютні числа передбачень – тварини зЕД	Відсоток вірно передбачених випадків
Розвиток ЕД	21 – вірні передбачення	2 – помилкові передбачення	91,30%
без ЕД	2 – помилкові передбачення	25 – вірні передбачення	92,59%

Отже, в результаті дослідження було встановлено, що розроблена нами прогностична модель в 91,30% випадків вірно передбачає виникнення ЕД. Відсоток псевдо негативних (тобто щодо відсутності ЕД при фактичній її наявності) передбачень складає 8,70%. При цьому в 92,59% випадків модель вірно передбачає відсутність виникнення ЕД, частка

псевдо позитивних передбачень склала відповідно 7,41%.

Далі, в таблиці 2 представлені коефіцієнти моделі.

Таблиця 2

**Параметри моделі прогнозування виникнення ендотеліальної дисфункції**

	Константа моделі	ЛП	ФВ	ЕП
Оцінка параметра	-136,20	15,00	0,239	0,60

Отже, заключна формула для ризику виникнення ЕД виглядає наступним чином:

$$\text{Ризик} = -136,20 + 15,00 \cdot \text{ЛП} + 0,239 \cdot \text{ФВ} + 0,60 \cdot \text{ЕП}$$

Підставляючи в неї значення показників конкретної тварини зі змодельованим перитонітом, яка не відноситься до даної досліджуваної групи, можна визначити ступінь ризику виникнення ЕД.

Далі, для отримання числового значення вірогідності ризику виникнення ЕД (у межах 0-100%), згідно з правилами використання логістичної регресії, потрібно отримане значення трансформувати наступним чином:

$$\exp(\text{Ризик ЕД})$$

$$\text{Вірогідність ЕД} = \frac{\exp(\text{Ризик ЕД})}{\exp(\text{Ризик ЕД}) + 1} \cdot 100\%.$$

Тобто чисельником формули є основа натурального логарифму (рівна приблизно 2,72) у ступені, значенням якого є ризик, а знаменником – сума значення чисельника та одиниці. Домножуючи на 100%, виходимо на звичне значення вірогідності в межах від 0 - 100%.

Наведемо приклади використання даної формули, виходячи із конкретних клінічних параметрів, визначених у піддослідних тварин, у котрих у подальшому спостерігалась або не спостерігалась ЕД.

Приклад з низькою вірогідністю розвитку ЕД (лабораторна тварина №10).

$$\text{Ризик} = -136,20 + 15,00 \cdot 4,37 + 0,239 \cdot 91 + 0,60 \cdot 71,59 = -5,95$$

Підставляємо в формулу для логістичної регресії:

$$\exp(-5,95)$$

$$\text{Вірогідність ЕД} = \frac{\exp(-5,95)}{\exp(-5,95) + 1} \cdot 100\% = 0,26\%$$

Слід підкреслити, що вірогідність розвитку ЕД обумовлена сукупністю параметрів стану тварини, а не будь-яким одним, що ілюструє актуальність застосування моделі, а не оцінку окремих параметрів, тому що кожен із них вносить нерівноцінний внесок у загальну вірогідність розвитку ЕД. Значення показників індивідуальне для кожної тварини.

Приклад з високою вірогідністю розвитку ЕД (лабораторна тварина № 46).

$$\text{Ризик} = -136,20 + 15,00 \cdot 4,60 + 0,239 \cdot 101 + 0,60 \cdot 87,12 = 9,21$$

Підставляємо в формулу для логістичної регресії:

$$\exp(9,21)$$

$$\text{Вірогідність ЕД} = \frac{\exp(9,21)}{\exp(9,21) + 1} \cdot 100\% = 99,99\%$$

На загал, як було зазначено, вірогідність розвитку ЕД може варіювати від 0% до 100%, тому бажано мати оціночну шкалу для ризику її виникнення.

Беручи за основу класифікацію рівнів статистичної значущості та квантилів статистичного розподілу, з урахуванням клінічного підходу, пропонуємо наступну класифікацію вірогідності розвитку ЕД по балах від 1 до 9:

1. Ризик відсутній – 0-1%.
2. Ризик мінімальний – 1-5%.
3. Ризик слабкий – 5-10%
4. Ризик помірний – 10-25%.
5. Ризик середній – 25-50%.
6. Ризик виражений – 50-75%.
7. Ризик високий – 75-90%.

8. Ризик дуже високий – 90-95%.
9. Ризик максимальний – 95-100%.

#### **Висновки:**

1. Ендотеліальна дисфункція є загрозливим ускладненням жовчного перитоніту, яке розвивається і при своєчасній корекції даного патологічного стану.

2. Заключна формула для ризику виникнення ендотеліальної дисфункції виглядає наступним чином:

$$\text{Ризик} = -136,20 + 15,00 \cdot \text{ЛП} + 0,239 \cdot \text{ФВ} + 0,60 \cdot \text{ЕП}$$

Підставляючи в неї значення показників конкретної тварини зі змодельованим перитонітом, яка не відноситься до даної досліджуваної групи, можна визначити ступінь ризику виникнення ендотеліальної дисфункції.

3. Для отримання числового значення вірогідності ризику виникнення ЕД (у межах 0-100%), згідно з правилами використання логістичної регресії, потрібно отримане значення трансформувати наступним чином:

$$\exp(\text{Ризик ЕД})$$

$$\text{Вірогідність ЕД} = \frac{\exp(\text{Ризик ЕД})}{\exp(\text{Ризик ЕД}) + 1} \cdot 100\%.$$

4. Нами, на основі даної прогностичної моделі, розроблена класифікація вірогідності розвитку ендотеліальної дисфункції при перитоніті, яка виражена у бальній шкалі (від 1 до 9).

5. Представлені статистичні параметри характеризують високе співвідношення моделі із реальними даними, тож така якість прогнозу може бути вагомим підґрунтям для подальшого використання у клінічній практиці.

#### **Список літератури**

1. Kumar S, Kumar S, Kumar S, Gautam S. Spontaneous gallbladder perforation in a patient of situs inversus totalis, misdiagnosed as perforation peritonitis due to gas under the right dome of the diaphragm. BMJ Case Rep [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Sep 22]; 2015:1-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/26123454/doi:10.1136/bcr-2014-208003>
2. Kim T, Hong SI, Park SY, Jung J, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical Features and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis Caused by Streptococcus pneumoniae: A Matched Case-Control Study. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2016 May [cited 2017 Sep 22]; 95(22):e3796. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900721/doi:10.1097/MD.00000000000003796>
3. Mazuski J. E. Intra—abdominal infections / J. E. Mazuski, J. S. Solomkin // Surg. Clin. N. Am. — 2009. — Vol. 89, N 2. — P. 421 — 437.
4. Sartelli M. A focus on intra—abdominal infections / M. Sartelli /World J. Emerg Surg. — 2010. — Vol. 19. — P. 5 — 9.
5. Brook I. Microbiological and management of abdominal infections / I. Brook // Dis. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53, № 10. — P. 2585–2591.
6. Кондратенко П.Г., Кочетов Е. А. Роль и место программных санаций брюшной полости в хирургическом лечении разлитого гнойного перитонита // Український Журнал Хірургії. — 2011. — № 3 (12). — С. 86–91.
7. Поливода С.Н. Поражение органов брюшной полости при гипертонической болезни: практическое руководство / С.Н. Поливода, Ю.М. Колесник, А.А. Черепок. — К.: Четверта хвиля, 2005. — 800 с.
8. Дзюбановський І.Я. Діагностика ендотеліальної дисфункції в умовах синдрому ентеральної та печінково-клітинної недостатності у хворих з поширеним перитонітом / І.Я. Дзюбановський, А.Д. Беденюк, А.Є. Бурак, Т.В. Романюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2014 — Т.13. — № 2 — С.34-37.
9. Сергиенко В. И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее коррекции при экспериментальном желчном перитоните / В. И. Сергиенко, Э. А. Петросян, О. А. Терещенко, А. А. Боташев, Ю. В. Помещик, М. А. Хасаева, С. Г. Губаз // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2012. — №3. — С.54-58.
10. Савельев В.С. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и

## References

1. Kumar S, Kumar S, Kumar S, Gautam S. Spontaneous gallbladder perforation in a patient of situs inversus totalis, misdiagnosed as perforation peritonitis due to gas under the right dome of the diaphragm. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Sep 22]; 2015:1-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/26123454/> doi: 10.1136/bcr-2014-208003
2. Kim T, Hong SI, Park SY, Jung J, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical Features and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis Caused by *Streptococcus pneumoniae*: A Matched Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 May [cited 2017 Sep 22]; 95(22): e3796. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900721/> doi: 10.1097/MD.0000000000003796
3. Mazuski J. E. Intra—abdominal infections / J. E. Mazuski, J. S. Solomkin // *Surg. Clin. N. Am.* — 2009. — Vol. 89, N 2. — P. 421—437.
4. Sartelli M. A focus on intra—abdominal infections / M. Sartelli // *World J. Emerg Surg.* — 2010. — Vol. 19. — P. 5—9.
5. Brook I. Microbiological and management of abdominal infections / I. Brook // *Dis. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, № 10. — P. 2585–2591.
6. Kondratenko P. G., Kochetov EA. The role and place of programal sanitation of the abdominal cavity in the surgical treatment of diffuse purulent peritonitis // *Ukrainian Journal of Surgery.* - 2011. - No. 3 (12). - P. 86-91.
7. Polivoda C.H. Defeat of target organs with hypertonic pain: practical guide / SN Polivoda, Yu.M. Kolesnik, AA Potsherd. - K.: Fourth wave, 2005. - 800 p.
8. Dzyubanytsky I.Ya. Diagnosis of endothelial dysfunction under conditions of enteral and hepatocellular insufficiency syndromes in patients with common peritonitis / I.Ya. Dzyubanytsky, AD Badenyuk, A.E. Burak, T.V. Romanyuk // *Clinical Anatomy and Operative Surgery.* - 2014 - T.13. - No. 2 - p.34-37.
9. Sergienko V. I. Endothelial dysfunction and methods of its correction in experimental bile peritonitis / V. I. Sergienko, E. A. Petrosyan, O. A. Tereshchenko, A. Botashev, Yu. V. Pomeshchik, MA Khaseeva, S. G. Gubaz // *Surgery. Magazine N.I. Pirogov* - 2012. - No. 3. - P.54-58.
10. Saveliev VS Endothelial dysfunction with lipid distress syndrome and dismetabolic effects of peritonitis / Saveliev VS, Petukhov VA, An E.S., Semenov Zh .S., Mironov AV // *Breast Cancer* - 2009. - №14. - P. 881

Робота надійшла в редакцію 24.05.2019 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування